전문의약품 | 수입의약품

분류번호 : 119

Lundbeck

에빅사®정 10 mg, 20 mg

메만틴염산염

알츠하이머병 치료제

에빅사는 독일 Merz 사에 의해 개발되어 덴마크의 H. Lundbeck A/S 사가 전세계적으로 판매하는 새로운 중등도에서 중증의 알츠하이머병 치료제입니다. 이 약의 주성분 메만틴은 글루타메이트 (glutamate) 수용체의 서브타입 (subtype)인 NMDA (N-methyl-D-aspartate) 수용체에 대한 비경쟁적 길항제로, 시냅스 내 상승된 글루타메이트에 의해 병리적으로 활성화되는 NMDA 수용체를 길항하여 학습 및 기억능력 등과 관련된 생리활성을 유지시켜 알츠하이머병 (Alzheimer's Disease) 치료효과를 나타내는 새로운 작용기전의 치료약물입니다.

■ 원료약품 및 그 분량

에빅사®정10mg: 이 약 1정(156mg) 중

- 유효성분: 메만틴염산염(별규) ·············· 10mg(메만틴으로서 8.31mg)
- 첨가제: 미결정셀룰로오스, 스테아르산마그네슘, 오파드라이노랑(03B32555), 크로스카르멜로오스나트륨, 콜로이드성이산화규소

에빅사®정 20 mg: 이 약 1정 (312 mg) 중

- 유효성분: 메만틴염산염(별규) ·········· 20 mg (메만틴으로서 16.62 mg)
- 첨가제: 미결정셀룰로오스, 스테아르산마그네슘, 오파드라이분홍(03B25482), 크로스카르멜로오스나트륨, 콜로이드성이산화규소

■ 성상

에빅사®정 10 mg: 양쪽 면에 분할선이 있고, 한쪽 면에는 M이, 다른 쪽 면에는 1, 0이 새겨진 연한 노랑에서 노란색의 타원형 필름코팅정제

에빅사®정 20 mg: 한쪽 면에 "20" 다른쪽 면에 "MEM"이 새겨진 분홍색의 타원형 필름코팅정

■ 효능·효과

중등도에서 중증의 알츠하이머병 치료

■ 용법·용량

치료는 반드시 알츠하이머 치매의 진단 및 치료 경험이 있는 의사에 의해 시작되어야 하며, 보호자가 환자의 약물 복용을 주기적으로 확인할 수 있는 경우에 한해 시작합니다. 진단은 현재 통용되는 가이드라인에 의해 행해져야 합니다. 이 약의 임상적 유익성 및 치료에 대한 환자의 내약성을 주기적으로 재평가합니다.

이 약은 1일1회 경구 투여하며, 매일 동일한 시간에 투여해야 합니다. 필요한 경우, 1일2회 용법으로 투여할 수 있습니다. 이 약은 음식물의 섭취와 상관없이 복용할 수 있습니다.

1. 성인

용량증가: 1일 최대용량은 20mg이며, 이상반응 발생 위험을 최소화하기 위해 처음 3주간에 걸쳐 다음과 같이 주당 5mg씩 증량하여 유지용량에 도달하도록 합니다.

첫째 주 (1일~7일)	1일 5mg을 7일간 투여합니다.
둘째 주 (8일~14일)	1일 10mg을 7일간 투여합니다.
셋째 주 (15일~21일)	1일 15mg을 7일간 투여합니다.
넷째 주부터	1일 20mg을 투여합니다.

유지용량: 권장되는 유지용량은 1일 20mg입니다.

2. 노인

임상자료에 기초하여, 65세 이상의 노인 환자에서 권장되는 용량은 1일 20mg입니다.

3. 신장애 환자

경증의 신장애 환자 (크레아티닌 청소율: 50-80 mL/min)에서는 용량 조절이 필요하지 않습니다. 중등증의 신장애 환자 (크레아티닌 청소율: 30-49 mL/min)에서는 1일 용량을 10mg으로 감량해야 합니다. 투여 후 최소 7일 이후에 내약성이 좋으면, 표준 용량증가 방법에 따라 1일 20mg까지 증량할 수 있습니다.

중증의 신장애 환자 (크레아티닌 청소율: 5-29 mL/min)에서는 1일 용량을 10mg으로 감량해야 합니다.

4. 간장애 환자

경증 또는 중등증의 간장애 환자 (Child-Pugh A, Child-Pugh B)에서는 용량조절이 필요하지 않습니다. 중증의 간장애 환자에서는 메만틴 사용에 대한 자료가 없으므로 이 약을 투여하지 않는 것이 바람직합니다.

■ 사용상의 주의사항

1. 다음 환자에는 투여하지 말 것

1) 이 약의 성분에 과민성이 있는 환자

2) 중증의 간장애 환자

3) 중증의 신장애 환자 (크레아티닌 청소율<5 mL/min)

2. 다음 환자에는 신중히 투여할 것

1) 뇌전증 환자, 과거 경련 경험자, 뇌전증에 걸리기 쉬운 소인이 있는 환자

2) 아만타딘, 케타민 또는 덱스트로메토르판과 같은 NMDA(N-methyl-D-aspartate) 길항제를 병용 투여하는 환자. 이들 약물은 이 약과 동일한 수용체에 작용하므로 부작용 (주로 중추신경계 관련) 발생 비율이 증가하거나 부작용 지속 시간이 연장될 수 있으므로 병용투여 하지 않습니다.

3) 뇨 pH를 증가시킬 수 있는 요인이 있는 환자. 육식에서 채식으로의 급격한 식이 변경, 알칼리성 음료의 대량 섭취 또는 신세뇨관성산증(RTA, renal tubulary acidosis), Proteus bacteria에 의한 심한 요로 감염 환자의 경우 뇨 pH를 증가시킬 수 있으므로 주의하여 모니터링합니다.

4) 최근의 심근경색, 울혈성 심부전증, 조절되지 않은 고혈압이 있는 환자. 대부분의 임상시험에서 이들 환자는 제외되었기 때문에 자료가 없습니다.

3. 이상반응

경증에서 중증의 알츠하이머병 환자를 대상으로 실시된 에빅사 제제를 투여한 1,784명의 환자와 위약을 투여한 1,595명의 환자를 포함하는 임상시험에서 전반적인 이상반응 발생률은 위약과 비슷하였으며, 이상반응은 대체로 경미함에서 중등도의 강도를 보였습니다. 위약 투여군에 비해 이 약 투여군에서 발생율이 높은 이상반응 중 가장 빈번히 발생한 이상반응은 어지러움 (Dizziness) (6.3% 대 5.6%), 두통(5.2% 대 3.9%), 변비(4.6% 대 2.6%), 졸림 (3.4% 대 2.2%), 고혈압(4.1% 대 2.8%)이었습니다.

에빅사 제제 시판 후 임상시험에서 축적된 이상반응은 아래 표와 같습니다. 같은 빈도군 내에서는 중대한 순으로 이상반응을 표시하였습니다. 기관계 분류에 따른 이상반응 발생빈도는 다음과 같이 분류하였습니다.: 매우 흔함(≥1/10), 흔함(≥1/100 에서 <1/10), 흔하지 않음(≥1/1,000 에서 <1/100), 드뭄(≥1/10,000 에서 <1/1,000), 매우 드뭄(<1/10,000), 빈도 불명

감염과 침습	흔하지 않음	진균감염
면역계 장애	흔함	약물과민반응
정신계 장애	흔함 흔하지 않음 흔하지 않음 알려지지 않음	졸림 혼돈 환각[1] 정신병반응[2]
신경계 장애	흔함 흔함 흔하지 않음 매우 드뭄	어지러움 (Dizziness) 균형장애 걸음이상 발작
심장 장애	흔하지 않음	심부전
혈관계 장애	흔함 흔하지 않음	고혈압 정맥혈전증/혈전색전증
호흡기계 장애	흔함	호흡곤란
소화기계 장애	흔함 흔하지 않음 알려지지 않음	변비 구토 췌장염[2]
간담도계 장애	흔함 알려지지 않음	간기능검사 수치 상승 간염
전신장애 및 투여부위 상태	흔함 흔하지 않음	두통 피로

[1] 환각은 중증 알츠하이머병 환자에서 주로 관찰되었습니다.

[2] 시판 후 경험에서 보고된 예외적인 예

알츠하이머병은 우울증, 자살관념, 자살과 관련이 있었으며, 시판 후 경험에서 이러한 사례가 보고되었습니다.

4. 상호작용

1) 이 약의 약리학적 효과와 작용기전으로 인하여 다음과 같은 반응이 나타날 수 있습니다:

- 이 약과 같은 NMDA(N-methyl-D-aspartate) 길항제는 레보도파, 도파민 효능약 및 항콜린성 약물의 효능과 부작용을 증강시킬 수 있습니다.
- 이 약은 바르비탈계 약물 및 항정신병 약물의 효능을 감소시킬 수 있습니다.
- 단트롤렌이나 바클로펜과 같은 골격근이완제와 병용투여하면 이들 약물의 효능에 영향을 미칠 수 있으므로 용량조절이 필요합니다.
- 아만타딘, 케타민 또는 덱스트로메토르판과 같은 NMDA(N-methyl-D-aspartate) 길항제와 병용투여하면 약물독성 정신병과 같은 중추신경계 부작용을 유발할 수 있으므로 병용투여하지 않습니다.
- 이 약과 페니토인과의 병용투여시 위험에 대한 증례 보고가 있었습니다.
- 시메티딘, 라니티딘, 프로카인아미드, 퀴니딘, 퀴닌 및 니코틴 등은 이 약과 동일한 배설 경로를 거치므로 병용투여하면 이 약물의 혈중농도를 상승시킬 수 있습니다.
- 이 약은 하이드로클로로티아자이드(hydrochlorothiazide)의 혈중농도를 감소시킬 수 있습니다.
- 시판 후 경험에서 와파린과 함께 투여 시 INR (international normalized ratio) 증가가 예외적으로 보고되었습니다. 이 약과의 인과관계는 성립되지 않았으나, 경구용 항응고제와 병용시 프로트롬빈 시간 또는 INR의 모니터링이 필요합니다.

2) 건강한 젊은 피험자를 대상으로 한 단회투여 약동학 연구에서 memantine과 glyburide/metformin 또는 donepezil과의 약물상호작용은 나타나지 않았습니다.

3) 건강한 젊은 피험자를 대상으로 한 임상시험에서 memantine은 galantamine의 약동학에 영향을 미치지 않았습니다.

4) 이 약은 실험실 조건(in vitro)에서 CYP 1A2, 2A6, 2C9, 2D6, 2E1, 3A, 플라빈 함유 모노옥시게나제, 에폭사이드 하이드롤라제 및 황산화 반응을 저해하지 않았습니다.

5. 임부 및 수유부에 대한 투여

1) 임부

임부를 대상으로 한 연구가 없으므로 임상 자료는 없으나 동물실험에서 태자의 성장을 감소하는 위험 가능성이 나타났습니다. 따라서 임부 또는 임신 가능성이 있는 부인에게는 치료상의 유익성이 위험성을 상회한다고 판단되는 경우에만 투여해야 합니다.

2) 수유부

이 약의 모유로의 이행 여부는 밝혀지지 않았으나 이 약의 지용성을 고려하면 가능성이 있습니다. 따라서 이 약을 투여하는 경우, 수유를 중단해야 합니다.

6. 소아에 대한 투여

소아 및 18세 미만의 청소년에 대하여는 이 약에 대한 안전성 및 유효성이 확립되어 있지 않습니다.

7. 과량 투여시의 처치

임상시험이나 시판후 경험에서 과량 투여에 대한 경험은 매우 제한적입니다.

1) 증상

비교적 과량 (200mg/일, 105mg/일, 각각 3일간) 복용 시 피로감, 무력감 그리고/또는 설사 등의 증상 또는 무증상이 나타났습니다. 140mg

이하 또는 알려지지 않은 용량의 과량에서는 중추신경계 증상 (혼돈, 졸음, 졸림, 어지러움 (Vertigo), 초조, 공격성, 환각, 걸음장애) 그리고/또는 소화기계 증상(구토, 설사)이 나타났습니다.
가장 심한 과량 투여 예로는, 이 약을 2,000mg까지 과량 복용한 환자에서 중추신경계 증상 (10일간 혼수상태, 이후에 겹보임 및 초조)이 나타났습니다. 이 환자는 대증요법과 혈장분리반출술 치료 후 영구적인 후유증 없이 회복되었습니다.
다른 과량 투여 예로, 이 약을 400mg까지 과량 복용한 한 환자에서 안절부절, 정신병, 환시, 경련, 졸림, 혼미, 무의식과 같은 중추신경계 증상이 나타났으며, 이 환자 또한 회복되었습니다.
2) 치료
과량 복용 시의 처치는 대증요법을 실시합니다. 특별한 해독제는 없으며, 활성성분 약물을 제거하기 위하여 위세척, 약용탄 투여 (잠재적인 장-간 재순환 방지), 요산성화, 강제이뇨 등의 일반적인 방법을 적절하게 사용합니다.
일반적인 중추신경계 과다자극(overstimulation) 증상과 징후를 보이는 경우에는 주의 깊은 대증 임상 치료를 고려해야 합니다.

8. 운전 및 기계 조작능에 대한 영향

이 약의 투여 대상인 중등도에서 중증의 알츠하이머병 환자는 일반적으로 운전 및 기계 조작능 장애 상태입니다. 더욱이 이 약은 환자의 반응성에 영향을 미칠 수 있으므로 이러한 외래 환자의 경우 운전 및 기계 조작 시 특별히 주의하도록 경고해야 합니다.

9. 보관 및 취급상의 주의사항

1) 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관합니다.
2) 다른 용기에 바꾸어 넣는 것은 사고원인이 되거나 품질유지 면에서 바람직하지 않으므로 이를 주의합니다.

10. 기타

1) 약력학적 특성
약물치료군: 기타 치매치료제, ATC code: N06DX01.
NMDA(N-methyl-D-aspartate) 수용체에서 글루타메이트성(glutamergic) 신경전달의 기능장애가 신경퇴행성 치매의 증상 발현 및 질병 진행에 관여한다는 증거가 증가하고 있습니다.
메만틴은 전압 의존성(voltage-dependent), 중등도 친화력(moderate-affinity)의 비경쟁적 NMDA 수용체 길항제입니다. 병리학적으로 상승된 글루타메이트(glutamate)에 의하여 신경장애를 일으킬 수 있는 수치의 영향을 조절합니다.
임상 시험
중등도에서 중증의 알츠하이머병 환자(투여 전 베이스라인 간이정신상태검사(Mini-mental State Examination, MMSE) 총점 3-14)를 대상으로 한 단일요법 중요 임상연구(pivotal study)에서 총 252명의 외래 환자가 포함되었습니다. 이 연구에서 메만틴 치료 6개월 후 위약 대비 유의한 효과를 보였습니다. (observed cases analysis for the clinician´s interview based impression of change (CIBIC-plus): p=0.025; Alzheimer´s disease cooperative study – activities of daily living (ADCS-ADLsev): p=0.003; severe impairment battery (SIB): p=0.002).
경도에서 중등도의 알츠하이머병(투여 전 베이스라인 MMSE 총점 10-22) 치료에 대한 메만틴 단일요법 중요 임상연구에는 총 403명의 환자가 포함되었습니다. 메만틴치료 환자군에서 일차 유효성 평가지표에 대하여 위약대비 통계적으로 유의한 개선 효과를 보였습니다. (평가 24주차에 알츠하이머병 평가지표(ADAS-cog) (p=0.003) 및 CIBIC-plus (p=0.004) (last observation carried forward (LOCF)). 경도에서 중등도의 알츠하이머병에 대한 또 다른 단일요법 연구에서는 총 470명의 환자(투여 전 베이스라인 MMSE 총점 11-23)가 무작위 배정되었습니다. 전향적으로 정의된 초기 분석 결과 24주차에 일차유효성 평가에서 통계적 유의성을 확보하지 못하였습니다.
총 6건의 3상, 위약-대조, 6개월 임상연구(단일요법 연구와 안정 용량의 아세틸콜린 분해 효소 억제제(acetylcholinesterase inhibitors) 병용투여 연구 포함)에 포함된 중등도에서 중증의 알츠하이머병 환자에 대한 메타분석 결과, 메만틴 치료시 인지기능, 전반적인 평가 및 기능 영역에서 통계적으로 유의한 개선 효과가 나타나는 것으로 확인되었습니다. 분석 결과에서, 환자가 3가지 도메인 모두에서 동시에 증상 악화가 나타날 때, 위약군에서 2배 더 많은 환자에서 악화를 보였으며(21% vs. 11%, p→0.0001), 메만틴은 위약 대비 통계적으로 유의하게 증상 악화 예방 효과를 나타냈습니다.
일본에서 수행된 중등도에서 중증 알츠하이머형 치매 환자 (MMSE 점수 : 5 점 이상 14 점 이하, FAST 단계 : 6a 이상 7a 이하) 총 432 명을 대상으로 메만틴염산염 20mg (5mg/일, 10mg/일 및 15mg/일 각각 차례로 1 주간 투여 후 20mg/일을 21 주간 투여 : 총 24 주간 투여) 또는 위약을 24 주간 투여하는 이중 맹검 3상 임상시험에서 일차 유효성인 투여 24주 후 위약군과 메만틴염산염 20mg/일 군 간 SIB-J 점수 변화량 차이는 4.53점으로, 두 군 간에 통계적으로 유의한 차이가 나타났습니다 (분석 대상: 368명, p=0.0001, Wilcoxon 검정). 전반적인 임상 증상을 평가하는 Modified CIBIC plus-J 투여 24 주 후 평균치에서 두 군 간의 차이는 0.11이며, 유의한 차이가 나타나지 않았습니다 (분석 대상: 367 명, p = 0.3189, Mantel 검정).
이상반응 발현 빈도는 메만틴염산염 군에서 28.5 % (63/221 명)이며, 주요 이상반응은 변비 3.2 % (7/221 명), 혈압 상승 2.3 % (5/221 명), 고혈압 1.8 % (4/221 례), 혈중 크레아틴포스포키나제 증가, 알츠하이머형 치매 각 1.4 % (3/221 명)였습니다.
2) 약동학적 특성
흡수 (Absorption)
메만틴은 약 100%의 절대 생체이용률을 보입니다. Tmax는 3-8시간입니다. 음식이 메만틴 흡수에 영향을 미친다는 징후는 발견되지 않았습니다.
분포 (Distribution)
메만틴 1일 20mg 용량을 투여시 70~150 ng/ml (0.5~1 μmol) 범위의 항정상태(steady-state) 혈장 농도를 보이며, 개인 차이가 큽니다. 1일 5~30 mg 투여 시, 평균 뇌척수액(CSF)/혈청 비율은 0.52로 계산되었습니다. 분포량은 약 10 l/kg입니다. 메만틴의 약 45%는 혈장 단백질과 결합됩니다.
대사 (Biotransformation)
사람의 경우 순환하는 메만틴 관련 물질의 약 80%가 미대사체(parent compound)로 존재합니다. 사람에서 주요 대사체는 N-3,5-디메틸-글루단탄과 이성질체 혼합물인 4- 및 6-하이드록시 메만틴과 1-니트로소-3,5-디메틸-아다만탄입니다. 이들 대사체는 NMDA 길항 활성을 나타내지 않습니다. 시험관 내에서 사이토크롬 P 450 촉매 대사는 검출되지 않았습니다.
^{14}C-메만틴 경구투여 연구에서 평균 84%의 용량이 20일 이내에 회복되었으며 99% 이상이 신장으로 배설되었습니다.
배설 (Elimination)
메만틴은 단일지수 방식으로 소실되며 말단 배설 반감기($t_{1/2}$)는 60-100시간입니다. 정상적인 신장기능을 가진 지원자에서 총 청소율(Cltot)은 170 ml/min/1.73m^2 이며, 전체 신장 청소율의 일부는 세뇨관 분비에 의해 이루어집니다.
신장에서 세뇨관 재흡수도 수반되며, 양이온 수송 단백질에 의해 매개되는 것으로 추정됩니다. 알칼리성 소변에서 메만틴의 신장 제거율은 7~9배 감소할 수 있습니다. 소변의 알칼리화는 식단의 급격한 변화(예: 육류 위주의 식단에서 채식 위주의 식단으로의 변화 또는 알칼리성 위 완충제의 다량 섭취)로 인해 발생할 수 있습니다.
선형성 (Linearity)
지원자를 대상으로 한 연구에서 10~40mg의 용량범위에서 선형 약동학이 입증되었습니다.
약동학/약력학 관계
메만틴 1일 20mg 용량에서 뇌척수액(CSF) 수치는 인간 전두엽 피질에서 0.5 μmol인 메만틴의 ki값(ki=억제상수)과 일치합니다.
3) 비임상 안전성 자료
랫드를 대상으로 한 단기간 시험에서 다른 NMDA 길항제와 마찬가지로 메만틴의 최고 혈청 농도를 매우 높은 용량으로 유도하였을 때에만 신경공포화 및 괴사를 유발했습니다. 운동실조 및 다른 비임상 징후가 공포화 및 괴사보다 먼저 나타났습니다. 설치류 또는 비설치류에 대한 장기간 시험에서는 영향이 관찰되지 않았기 때문에 이러한 발견의 임상적 관련성은 알려져 있지 않습니다.
설치류와 개에 대한 반복 투여 독성 시험에서 안구 변화가 일관되지 않게 관찰되었지만 원숭이에서는 관찰되지 않았습니다. 메만틴의 임상 연구에서 특정 안과 검사 시 어떠한 시력변화는 발견되지 않았습니다.
설치류에서 리소좀의 메만틴 축적으로 인한 폐 대식세포의 인지질증이 관찰되었습니다. 이 효과는 양이온성 양친매성 특성을 가진 다른 활성물질로부터 알려져 있습니다. 이 축적과 폐에서 관찰된 공포(vacuolisation) 사이에 인과관계 가능성이 있습니다. 이러한 영향은 설치류에서 고용량 투여 시에만 관찰이 되었습니다. 이 결과들의 임상적 관련성은 알려지지 않았습니다.
표준 시험에서 메만틴의 유전 독성은 관찰되지 않았습니다.: 마우스 및 랫드를 대상으로 한 평생 연구에서 발암성에 대한 증거는 없었습니다.
메만틴은 모체 독성 투여량에서도 랫드와 토끼에서 최기형을 유발하지 않았으며, 메만틴의 생식 능력에 대한 부작용은 관찰되지 않았습니다.
랫드에서 태아 성장 감소가 노출 수준에서 관찰되었으며, 이는 사람에서의 노출과 동일하거나 약간 높은 수준이었습니다.

■ 저장방법

기밀용기, 실온(1-30℃)보관

■ 사용기한

제조일로부터 48개월 (제품 포장에 있는 사용기한 (Exp. date) 참조)
사용기한은 00(일)-00(월)-0000(년)의 형식으로 표시됩니다.

■ 포장단위

에빅사®정10mg: 56정/상자(14정/PTP × 4)
에빅사®정 20 mg: 28정/상자(14정/PTP × 2)

※ 사용기한이 지났거나 변질, 변패, 오염되었거나 손상된 의약품은 약국개설자 및 의약품판매업자에 한하여 구입처를 통해 교환하여 드립니다.

■ 제품문의처

한국룬드벡(주) 고객상담전화 (02)431-6600

■ 수입판매자

한국룬드벡(주)
서울시 송파구 올림픽로35길 137 한국광고문화회관 19층

■ 제조의뢰자

H. Lundbeck A/S
Ottiliavej 9, 2500 Valby, Denmark

■ 제 조 자

Rottendorf Pharma GmbH
Ostenfelder Strasse 51-61, D-59320 Ennigerloh, Germany

■ 포장 및 검사

Merz Pharma GmbH & Co. KGaA
Ludwigstrasse 22, D-64354, Reinheim, Germany

설명서 최종개정일자: 2022. 05. 02

※ 이 첨부문서 최종개정일자 이후 변경 내용은 당사 홈페이지(www.lundbeck.com/kr)를 통해 확인하실 수 있습니다.
※ 의약품 부작용 발생 시 한국의약품안전관리원에 피해구제를 신청할 수 있습니다 (1644-6223).
※ 사용기한이 지난 의약품은 사용하지 않도록 합니다.
※ 첨부문서를 읽고 보관하도록 합니다.